

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

#2  
PCT/JP 03/15957

12.12.03

JP03/15957

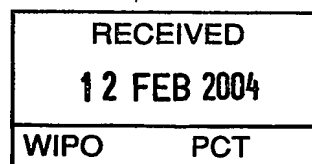
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年12月13日

出願番号  
Application Number: 特願2002-363026  
[ST. 10/C]: [JP2002-363026]

出願人  
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

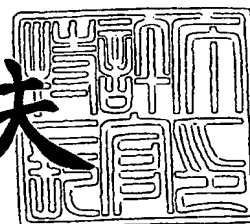


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3112699

【書類名】 特許願  
【整理番号】 86002JP  
【提出日】 平成14年12月13日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 47/06  
A61K 9/19

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市大津町徳長川向西ノ越 1 1 - 5

【氏名】 山下 親正

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡藍住町勝瑞字幸島 1 1 1 - 2 6

【氏名】 茨木 茂

## 【特許出願人】

【識別番号】 000206956

【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100065215

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-6203-0941

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 舘 泰光

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9708032

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経肺投与用インターフェロン凍結乾燥組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記(i)～(iv)の特性を有する経肺投与用の凍結乾燥組成物：

- (i) 疎水性アミノ酸、疎水性アミノ酸のジペプチド、疎水性アミノ酸のトリペプチド、疎水性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種の疎水性安定化剤、親水性アミノ酸、親水性アミノ酸のジペプチド、親水性アミノ酸のトリペプチド、親水性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種の親水性安定化剤、並びにインターフェロン- $\gamma$ を含有する、
- (ii) 非粉末のケーキ状形態を有する、
- (iii) 崩壊指数が0.015以上である、及び
- (iv) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる。

【請求項2】 親水性安定化剤が、塩基性アミノ酸、中性ヒドロキシアミノ酸、これらのアミノ酸のジペプチド、これらのアミノ酸のトリペプチド、これらのアミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種である、請求項1に記載の経肺投与用の凍結乾燥組成物。

【請求項3】 親水性安定化剤が、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸のジペプチド、塩基性アミノ酸のトリペプチド、塩基性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種である、請求項1又は2に記載の経肺投与用の凍結乾燥組成物。

【請求項4】 親水性安定化剤が、中性ヒドロキシアミノ酸、中性ヒドロキシアミノ酸のジペプチド、中性ヒドロキシアミノ酸のトリペプチド、中性ヒドロキシアミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種である、請求項1又は2に記載の経肺投与用の凍結乾燥組成物。

【請求項5】 親水性安定化剤が、アルギニン、リジン、ヒスチジン、スレオニン、これらのアミノ酸のジペプチド、これらのアミノ酸のトリペプチド、これ

らのアミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種である、請求項1又は2に記載の経肺投与用の凍結乾燥組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、インターフェローン $\gamma$ を含有する経肺投与用の凍結乾燥組成物に関する。より詳細には、本発明はインターフェローン $\gamma$ を安定に保持し、使用時に経肺投与に適した微粒子粉末（経肺投与用乾燥粉末製剤）に調製可能なインターフェローン $\gamma$ 含有凍結乾燥組成物に関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

一般的に、経肺投与に際しては、医薬品に含まれる有効成分の平均粒子径を10ミクロン以下、望ましくは5ミクロン以下にすることによって該有効成分を効率良く肺へ到達させることができることが知られている。このため、従来の経肺投与用吸入剤は、医薬品原体を予め経肺投与に適した粒子径にするために、スプレードライ法やジェットミル法などで微粒子を調製し、又は更に加工処理をして、これを吸入デバイスに充填して提供されている（例えば、特許文献1及び2等参照。）。

##### 【0003】

また、従来の経肺投与用乾燥粉末吸入剤の調製には、微粉末をスプレードライ装置またはジェットミル装置から回収して容器に小分け充填するという操作が必要である。このため、かかる操作に伴って、回収や充填ロスによる調製収率の低下及びそれに伴う原価コストの上昇、並びに製剤への夾雑物の混入等という問題が不可避免的に生じてしまう。また、一般に粉末を微量で精度良く小分け充填することは困難である。従って、かかる粉末状での微量の小分け充填が必須であるスプレードライ法やジェットミル法によると必然的に高精度な微量粉末充填法の確立が必要とされる。事実、米国特許公報第5,826,633号には、微粉末を粉末充填するシステム、装置及び方法について詳細な内容が記載されている。

##### 【0004】

一方、インターフェロンは、抗ウイルス作用、免疫調節作用或いは細胞増殖抑制作用等の生物学的作用を有する経肺投与可能な薬効成分として知られている。該インターフェロンはタンパク質であるが故に、本来的に、熱やpH等の影響を受けて活性を喪失し易いという特性がある。特に、インターフェロンの中でもインターフェロン $\gamma$ は、活性が損なわれやすく、安定性に乏しいという欠点を有している。故に、インターフェロン $\gamma$ を薬効成分として含有する経肺投与用乾燥粉末吸入剤は、上記従来の経肺投与用乾燥粉末吸入剤の問題点に加えて、調製時に或いは経時的にインターフェロン $\gamma$ の活性が低下するという問題点がある。

#### 【0005】

##### 【特許文献1】

WO95/31479

#### 【0006】

##### 【特許文献2】

WO91/16038

#### 【0007】

##### 【発明が解決しようとする課題】

そこで本発明の目的は、上記のような従来の問題を解決することである。より詳細には、本発明は、インターフェロン $\gamma$ を安定に保持し、使用時に容器内で微粒子粉末に調製可能な経肺投与用のインターフェロン $\gamma$ 含有組成物を提供するを目的とするものである。

#### 【0008】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討したところ、①疎水性アミノ酸、疎水性アミノ酸のジペプチド、疎水性アミノ酸のトリペプチド、疎水性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種の疎水性安定化剤、親水性アミノ酸、親水性アミノ酸のジペプチド、親水性アミノ酸のトリペプチド、親水性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種の親水性安定化剤、並びにインターフェロン $\gamma$ を含有する、②非

粉末のケーキ状形態を有する、③崩壊指数が0.015以上である、及び④少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる、という特性を備えるインターフェロニー $\gamma$ 含有凍結乾燥組成物は、容器内に収納されたままで比較的弱い空気衝撃によって微粒子化できること、及び該組成物中のインターフェロニー $\gamma$ は優れた安定性を備えていることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいて完成されたものである。

#### 【0009】

即ち、本発明は、下記に掲げる経肺投与用の凍結乾燥組成物である：

項1. 下記(i)～(iv)の特性を有する経肺投与用の凍結乾燥組成物：

- (i) 疎水性アミノ酸、疎水性アミノ酸のジペプチド、疎水性アミノ酸のトリペプチド、疎水性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種の疎水性安定化剤、親水性アミノ酸、親水性アミノ酸のジペプチド、親水性アミノ酸のトリペプチド、親水性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種の親水性安定化剤、並びにインターフェロニー $\gamma$ を含有する、
- (ii) 非粉末のケーキ状形態を有する、
- (iii) 崩壊指数が0.015以上である、及び
- (iv) 少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる。

項2. 親水性安定化剤が、塩基性アミノ酸、中性ヒドロキシアミノ酸、これらのアミノ酸のジペプチド、これらのアミノ酸のトリペプチド、これらのアミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種である、項1に記載の経肺投与用の凍結乾燥組成物。

項3. 親水性安定化剤が、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸のジペプチド、塩基性アミノ酸のトリペプチド、塩基性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種である、項1又は2に記載の経肺投与用の凍結乾燥組成物。

項4. 親水性安定化剤が、中性ヒドロキシアミノ酸、中性ヒドロキシアミノ酸のジペプチド、中性ヒドロキシアミノ酸のトリペプチド、中性ヒドロキシアミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種である、項1又は2に記載の経肺投与用の凍結乾燥組成物。

項5. 親水性安定化剤が、アルギニン、リジン、ヒスチジン、スレオニン、これらのアミノ酸のジペプチド、これらのアミノ酸のトリペプチド、これらのアミノ酸の誘導体及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種である、項1又は2に記載の経肺投与用の凍結乾燥組成物。

項6. 親水性安定化剤が、アルギニン、リジン、ヒスチジン、スレオニン及びこれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種である、項1、2又は5に記載の経肺投与用の凍結乾燥組成物。

項7. 親水性安定化剤が、アルギニン及びその塩からなる群から選択される少なくとも1種である、項1、2、5又は6に記載の経肺投与用の凍結乾燥組成物。

#### 【0010】

尚、以下、本明細書において微粒子という用語は、微粒子化された粉末（微粉末）を含む意味で用いられる。

#### 【0011】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の経肺投与用凍結乾燥組成物は、インターフェロン $\gamma$ 、疎水性安定化剤及び親水性安定化剤を含有するものである。

#### 【0012】

本発明に使用するIFN $\gamma$ は、その由来については制限されない。該IFN $\gamma$ には、例えば、細胞培養技術を用いて製造された天然型IFN $\gamma$ や組換えDNA技術によって製造されたIFN $\gamma$ （IFN $\gamma$ 1a、IFN $\gamma$ 1b等、例えば特開平7-173196号公報、特開平9-19295号公報等の記載のIFN $\gamma$ ）等が含まれる。

#### 【0013】

本発明において、疎水性安定化剤としては、疎水性アミノ酸、疎水性アミノ酸

のジペプチド、疎水性アミノ酸のトリペプチド、疎水性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩を使用することができる。

#### 【0014】

本発明において、疎水性アミノ酸としては、具体的には、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン等のタンパク質構成アミノ酸を挙げることができる。疎水性アミノ酸のジペプチドとは、上記疎水性アミノ酸を少なくとも1つ有するジペプチドであり、例えばロイシルーバリン、イソロイシルーバリン、イソロイシルーロイシン、ロイシルーグリシン等を例示することができる。また疎水性アミノ酸のトリペプチドとは、上記疎水性アミノ酸を少なくとも1つ有するトリペプチドであり、例えばイソロイシルーロイシルーバリン、ロイシルーグリシルーグリシン等を例示できる。疎水性アミノ酸の誘導体としては、具体的にはL-ロイシンアミド塩酸塩、L-イソロイシルーβ-ナフチルアミド臭化水素酸塩、L-バリンーβ-ナフチルアミド等の疎水性アミノ酸のアミド等を挙げることができる。さらに塩としては、ナトリウムやカリウムなどのアルカリ金属やカルシウムやマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；燐酸、塩酸及び臭化水素酸等の無機酸やスルホン酸等の有機酸との付加塩等を例示することができる。

#### 【0015】

上記疎水性安定化剤として、好ましくはバリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン及びこれらの塩を挙げることができる。

#### 【0016】

これらの疎水性安定化剤は、1種単独で用いてもよく、また2種以上を任意に組み合わせて用いてもよい。

#### 【0017】

本発明において、親水性安定化剤としては、親水性アミノ酸、親水性アミノ酸のジペプチド、親水性アミノ酸のトリペプチド、親水性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩を使用することができる。

#### 【0018】

本発明に用いられる親水性アミノ酸は、親水性の側鎖を有するアミノ酸であれば、タンパク質構成アミノ酸であるか否かの別を問わず、いずれのアミノ酸であ

ってもよい。親水性アミノ酸としては、具体的には、アルギニン、リジン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸；セリン、スレオニン等の中性ヒドロキシアミノ酸；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸；アスパラギン、グルタミン等のアミド型アミノ酸；グリシン、アラニン、システイン、チロシン等のその他のアミノ酸等を挙げることができる。尚、ここでいう塩基性アミノ酸とは、塩基性の側鎖を有するアミノ酸のことであり、また中性ヒドロキシアミノ酸とは側鎖にヒドロキシル基（水酸基）を有するアミノ酸のことである。親水性アミノ酸のジペプチドとは、同一又は異なる2つの親水性アミノ酸を有するジペプチドである。また親水性アミノ酸のトリペプチドとは、同一又は異なる3つの親水性アミノ酸を有するトリペプチドである。親水性アミノ酸の誘導体としては、例えば親水性アミノ酸のアミド等を挙げることができる。さらに塩としては、ナトリウムやカリウムなどのアルカリ金属やカルシウムやマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；燐酸、塩酸及び臭化水素酸等の無機酸やスルホン酸等の有機酸との付加塩等を例示することができる。具体的には、塩酸アルギニン、リジン一塩酸塩、リジン二塩酸塩、ヒスチジン塩酸塩、ヒスチジン二塩酸塩の親水性アミノ酸の塩等を挙げることができる。

#### 【0019】

好ましい親水性安定化剤としては、例えば、塩基性アミノ酸、中性ヒドロキシアミノ酸、これらのアミノ酸のジペプチド、これらのアミノ酸のトリペプチド、これらのアミノ酸の誘導体及びこれらの塩；塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸のジペプチド、塩基性アミノ酸のトリペプチド、塩基性アミノ酸の誘導体及びこれらの塩；中性ヒドロキシアミノ酸、中性ヒドロキシアミノ酸のジペプチド、中性ヒドロキシアミノ酸のトリペプチド、中性ヒドロキシアミノ酸の誘導体及びこれらの塩；アルギニン、リジン、ヒスチジン、スレオニン、これらのアミノ酸のジペプチド、これらのアミノ酸のトリペプチド、これらのアミノ酸の誘導体及びこれらの塩；アルギニン、リジン、ヒスチジン、スレオニン及びこれらの塩；アルギニン、リジン、ヒスチジン及びこれらの塩；並びにアルギニン及びその塩を挙げることができる。

#### 【0020】

これらの親水性安定化剤は、1種単独で用いてもよく、また2種以上を任意に組み合わせて用いてもよい。

#### 【0021】

経肺投与用凍結乾燥組成物中のIFN- $\gamma$ の含有割合は、適用疾患、期待される効果等に応じて適宜設定することができる。IFN- $\gamma$ の含有割合の一例として、該組成物中に0.01~99.8重量%、好ましくは0.1~95重量%、更に好ましくは0.1~90重量%となる範囲を挙げることができる。

#### 【0022】

経肺投与用凍結乾燥組成物中の疎水性安定化剤の含有割合は、IFN- $\gamma$ の含有割合、使用する疎水性安定化剤の種類、該組成物の崩壊指数等に応じて適宜設定することができる。疎水性安定化剤の含有割合の一例として、該組成物中に0.1~99.89重量%、好ましくは1~95重量%、更に好ましくは5~90重量%程度となる範囲を挙げることができる。

#### 【0023】

また、経肺投与用凍結乾燥組成物中の親水性安定化剤の含有割合は、IFN- $\gamma$ の含有割合、疎水性安定化剤の含有割合、使用する親水性安定化剤の種類等に応じて異なり、一律に規定することはできないが、例えば該組成物中に0.1~99.89重量%、好ましくは1~90重量%、更に好ましくは2~80重量%、更により好ましくは5~70重量%となる範囲を挙げることができる。

#### 【0024】

また、経肺投与用凍結乾燥組成物に含まれる疎水性安定化剤と親水性安定化剤の割合としては、疎水性安定化剤100重量部に対して、親水性安定化剤の配合割合が1~500重量部、好ましくは2~400重量部、更に好ましくは5~300重量部、更により好ましくは8~250、特に好ましくは10~200重量部程度を挙げることができる。

#### 【0025】

また、経肺投与用凍結乾燥組成物の単回投与量（1回投与量）中に含まれるIFN- $\gamma$ の量としては、例えば1万~5000万IU（国際単位）、好ましくは10万~4000万IU、更に好ましくは10万~3000万IUを挙げることができる。

る。

#### 【0026】

経肺投与用凍結乾燥組成物の単回投与量中に含まれる疎水性安定化剤の量としては、例えば0.01～10mg、好ましくは0.1～5mg、更に好ましくは0.2～0.5mgを挙げることができる。

#### 【0027】

経肺投与用凍結乾燥組成物の単回投与量中に含まれる親水性安定化剤の量としては、例えば0.01～10mg、好ましくは0.1～5mg、更に好ましくは0.1～2.5mgを挙げることができる。

#### 【0028】

このように、疎水性安定化剤及び親水性安定化剤を経肺投与用凍結乾燥組成物に配合することによって、該組成物に後述する所望の崩壊指数を充足させると共に、更に該組成物中のIFN- $\gamma$ に優れた安定性を付与することが可能となる。

#### 【0029】

尚、本発明の経肺投与用凍結乾燥組成物には、最終調製物が後述する崩壊指数を充足するものであれば、上記成分に加えて、更にブドウ糖等の単糖類；ショ糖，麦芽糖，乳糖，トレハロース等の二糖類；マンニット等の糖アルコール；シクロデキストリン等のオリゴ糖類；デキストラン40やプルラン等の多糖類；ポリエチレングリコール等の多価アルコール；カプリン酸ナトリウム等の脂肪酸ナトリウム；ヒト血清アルブミン；無機塩；ゼラチン；界面活性剤；緩衝剤等が含まれていてもよい。界面活性剤には、通常医薬品に適用される界面活性剤であれば、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤及び非イオン性界面活性剤の別を問わず、広く用いることができる。好適には、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Tween型界面活性剤）、ソルビタントリオレート等の非イオン性界面活性剤を例示できる。

#### 【0030】

また、本発明の経肺投与用凍結乾燥組成物は、非粉末のケーキ状の形態を有する凍結乾燥組成物である。ここで、非粉末のケーキ状の凍結乾燥組成物とは、溶液を凍結乾燥して得られる乾燥固体であり、通常、凍結乾燥ケーキと呼ばれるも

のを意味する。但し、凍結乾燥工程あるいはその後のハンドリングでケーキにひびが入ったり、数個の大きな塊になったり、一部が破損して粉状になったものも、本発明の効果を損なわないことを限度として本発明が対象とする非粉末状の凍結乾燥組成物に包含される。

### 【0031】

更に、本発明の経肺投与用凍結乾燥組成物は、0.015以上の崩壊指数を備えるものである。ここでいう崩壊指数は、凍結乾燥組成物について下記の方法に従って測定することによって得ることができる当該凍結乾燥組成物固有の値である：

#### <崩壊指数>

胴径φ18mmあるいは胴径φ23mmの容器に、対象とする凍結乾燥組成物を構成する目的の成分を含有する溶液を0.2～0.5mlの範囲で液充填して、それを凍結乾燥する。次いで得られた非粉末状の凍結乾燥組成物に、n-ヘキサンを容器の壁を通じて静かに1.0ml滴下する。これを3000rpmで約10秒間攪拌させた混合液を光路長1mm、光路幅10mmのUVセルに投入し、速やかに分光光度計を用いて測定波長500nmで濁度を測定する。得られた濁度を凍結乾燥組成物を構成する成分の総量（重量）で割り、得られた値を崩壊指数と定義する。

### 【0032】

ここで本発明の経肺投与用凍結乾燥組成物が備える崩壊指数の下限值としては、上記の0.015、好ましくは0.02、より好ましくは0.03、さらに好ましくは0.04、更により好ましくは0.05、特に好ましくは0.1又は0.15を挙げることができる。また本発明の経肺投与用凍結乾燥組成物が備える崩壊指数の上限値としては特に制限されないが、1.5、好ましくは1、より好ましくは0.9、さらに好ましくは0.8、更により好ましくは0.7を挙げることができる。好適には本発明の経肺投与用凍結乾燥組成物は、0.015以上であることを限度として、上記から任意に選択される下限値と上限値から構成される範囲内にある崩壊指数を有することが望ましい。例えば、崩壊指数の範囲として具体的には0.015～1.5、0.02～1、0.03～0.9、0.0

4~0.8、0.05~0.7、0.1~0.7、0.15~1.5、0.15~1、0.15~0.7を例示することができる。

### 【0033】

そして更に、本発明の経肺投与用凍結乾燥組成物は、上記崩壊指数で表現される該乾燥組成物の固有の性質に基づいて、少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になるという特性を備えるものである。

### 【0034】

尚、本発明において微粒子の平均粒子径とは、経肺用吸入剤に関する当業界において通常採用される平均粒子径を意味するものであり、具体的には幾何学的な粒子径ではなく、空気力学的な平均粒子径 (mass median aerodynamic diameter, MMAD) を示すものである。当該空気力学的平均粒子径は、慣用方法によって求めることができる。具体的には、空気力学的平均粒子径は、例えば、人工肺モデルであるエアロブリザーを装着した乾式粒度分布計 (Amherst Process Instrument, Inc社製, USA,) , ツインインピンジャー (G.W. Hallworth and D.G. Westmoreland: J. Pharm. Pharmacol., 39, 966-972(1987), 米国特許公報第6153224号)、マルチステージリギッドインピンジャー、マーブルミラーインパクター、アンダーセンカスケードインパクター等で測定される。また、B.Olssonらは、空気力学的平均粒子径が5  $\mu$ m以下の粒子の割合が増加するにつれて、肺へのデリバリーが増加することが報告している (B.Olsson et al: Respiratory Drug Delivery V, 273-281(1996))。このような肺にデリバリーできる量を推定する方法として、ツインインピンジャー、マルチステージリギッドインピンジャー、マーブルミラーインパクター、アンダーセンカスケードインパクター等で測定される有効粒子割合 (Fine Particle Fraction) やFine Particle Dose等がある。

### 【0035】

好ましい経肺投与用凍結乾燥組成物としては、少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下、好ましくは5ミクロン以下、または有効粒子

割合が10%以上、好ましくは20%以上、より好ましくは25%以上、さらに好ましくは30%以上、特に好ましくは35%以上の微粒子になるものを挙げることができる。

#### 【0036】

尚、経肺投与用凍結乾燥組成物に与える空気衝撃は、前述するように1m/sec以上の空気速度及び17ml/sec以上の空気流量を有する空気によって生じる衝撃であれば特に制限されない。具体的には、上記の空気衝撃としては、1m/sec以上、好ましくは2m/sec以上、より好ましくは5m/sec以上、よりさらに好ましくは10m/sec以上の空気速度によって生じる衝撃を例示することができる。ここで空気速度の上限としては、特に制限されないが、通常300m/sec、好ましくは250m/sec、より好ましくは200m/sec、よりさらに好ましくは150m/secを挙げるができる。なお、空気速度は、上記から任意に選択される下限と上限から構成される範囲内にあれば特に制限されないが、具体的には1～300m/sec、1～250m/sec、2～250m/sec、5～250m/sec、5～200m/sec、10～200m/sec、10～150m/secの範囲を挙げるができる。

#### 【0037】

また、上記の空気衝撃としては、通常17ml/sec以上、好ましくは20ml/sec以上、より好ましくは25ml/sec以上の空気流量によって生じる衝撃を例示することができる。ここで空気流量の上限は、特に制限されないが、900L/min、好ましくは15L/sec、より好ましくは10L/sec、さらに好ましくは5L/sec、さらにより好ましくは4L/sec、特に好ましくは3L/secである。具体的には、空気流量は上記から任意に選択される下限と上限から構成される範囲内にあればよく、特に制限されないが、かかる範囲としては例えば17ml/sec～15L/sec、20ml/sec～10L/sec、20ml/sec～5L/sec、20ml/sec～4L/sec、20ml/sec～3L/sec、25ml/sec～3L/secを挙げることができる。

#### 【0038】

本発明の経肺用凍結乾燥組成物は、IFN- $\gamma$ 、疎水性安定化剤及び塩基性安定化剤を含む溶液を調製し、IFN- $\gamma$ の単回若しくは数回投与の有効量に相当する量の該溶液を容器に入れ、そのまま凍結乾燥することによって製造される。

かかる経肺用凍結乾燥組成物の製造には、用時溶解型の注射剤等の凍結乾燥製剤（凍結乾燥組成物）の製造に一般的に用いられる製造方法を用いることができる。尚、かかる製造において、例えば、容器中にIFN- $\gamma$ の単回投与量が含まれるように、経肺用凍結乾燥組成物を調製することによって、経肺投与する直前に該容器中で該組成物をそのまま経肺投与に適した粒径に微粉化して、微粉化された該組成物を該容器からそのまま吸入（経肺投与）することが可能となる。

#### 【0039】

斯くして得られた経肺用凍結乾燥組成物は、少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃によって経肺投与に適した微粉末状に調製できる。このように、空気衝撃によって本発明の経肺用凍結乾燥組成物を微粉化し、微粉化された該組成物を吸入（経肺投与）するためのデバイスとしては、例えば、容器内の凍結乾燥組成物に少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を与えることのできる手段、及び微粒子化された粉末状の凍結乾燥組成物を排出する手段を備えた乾燥粉末吸入デバイスを挙げることができる。故に、単回投与量のIFN- $\gamma$ を含有する上記経肺投与用凍結乾燥組成物を収容した容器に、上記デバイスを組み合わせて使用することによって、使用者が非粉末状態で提供される上記経肺投与用凍結乾燥組成物を使用時（吸入時）に、経肺投与に適した剤型である平均粒子径10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子からなる粉末製剤に自ら調製し、かつ投与（服用）することが可能となる。

#### 【0040】

本発明の経肺投与用凍結乾燥組成物の単回投与量は、対象とする疾患、期待される効果、含有するIFN- $\gamma$ の種類等に応じて適宜設定すればよい。一例として該組成物の単回投与量が、0.1～20mg、好ましくは0.2～15mg、更に好ましくは0.3～10mg、更により好ましくは0.4～8mg、特に好ましくは0.5～5mgを挙げることができる。

#### 【0041】

尚、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、遺伝子、核酸、低分子薬物等の各種活性成分、及び必要に応じてアミノ酸、糖類等の担体を含有する非粉末のケ-

キ状態を有する凍結乾燥組成物は、該組成物中に含まれる塩類が少ない程、少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃で平均粒子径がより小さい又は有効粒子割合がより高い微粒子に調製することが可能となる。故に、上記空気衝撃で平均粒子径がより小さく又は有効粒子割合がより高くなるように微粒子化できる経肺投与用凍結乾燥組成物を調製するには、凍結乾燥処理に供せられる溶液中の塩類の濃度を低くすることが好ましい。例えば、使用する活性成分の精製粉末又は溶液中に保存剤又は安定化剤等として塩類が含まれている場合であれば、該生理活性成分の精製粉末又は溶液を予め脱塩処理して使用することによって、或いは凍結乾燥処理に供する溶液自体を脱塩処理することによって、凍結乾燥処理に供せられる溶液中の塩類の濃度を低くすることができる。尚、脱塩処理する方法は、制限されず、例えば限外濾過法、沈殿法、イオン交換法、減圧透析法等を挙げることができる。

#### 【0042】

##### 【実施例】

以下に実施例及び参考試験例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

#### 【0043】

なお、以下の実施例において、本発明の経肺投与用凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）の崩壊指数、及び微粉末化された乾燥粉末製剤の肺への送達を評価する指標である有効粒子割合（Fine Particles Fraction (%)）は下記の方法に従って算出した。

##### ＜崩壊指数の算出＞

調製した経肺投与用凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）に、n-ヘキサンを容器の壁を通じて静かに1.0ml滴下し、これをAutomatic Lab-Mixer NS-8(Pasolina社製)を用いて3000rpmで約10秒間攪拌する。得られた混合液を光路長1mm, 光路幅10mmのUVセル（島津GLCセンター製）に投入し、速やかに分光光度計（UV-240, 島津製作所製）を用いて測定波長500nmで該混合液の濁度を測定する。得られた濁度を総処方量（有効成分と担体との総量（重量））で割った値を崩壊指数とする。

#### 【0044】

### <有効粒子割合 (Fine Particles Fraction) の算出>

調製した経肺投与用凍結乾燥組成物を充填した容器を乾燥粉末吸入デバイスに装着し、該デバイスを用いて所定の空気衝撃を与えて微粉末化された粉末製剤をヨーロッパ薬局方 (European Pharmacopoeia, Third Edition Supplement 2001, p113-115) に記載されている装置 A (Apparatus A) (ツインインピンジャー (Twin Impinger) : Copley社製, UK) に直接排出する。その後、該装置のStage 1 とStage2中に入った溶媒をそれぞれ回収して、Bioassay法やHPLC等の凍結乾燥組成物中の有効成分に応じて所望の方法により、Stage 1とStage 2の各溶媒中に含まれる有効成分を定量する [Lucasらの報告 (Pharm. Res., 15(4), 562-569 (1998)) や飯田らの報告 (薬学雑誌119(10)752-762(1999)参照)。なお、肺への送達が期待できるフラクションはStage 2 (このフラクションで回収される空気力学的粒子径は  $6.4 \mu\text{m}$  以下である。) であり、通常、このStage2に達し回収される有効成分の割合を有効粒子割合 (肺へ到達が期待できる量, Fine Particles Fraction) と呼び、経肺投与用の吸入剤としての適性を評価する基準とされている。

### 【0045】

下記の本実施例及び比較例では、Stage1とStage2のそれぞれに含まれる有効成分の重量を定量し、得られたStage2中の有効成分の重量を、噴射された有効成分の重量総量 (Stage1とStage2に含まれる有効成分の重量総量: 以下「Stage1+Stage2」ともいう。) で割った値を有効粒子割合 (Fine Particles Fraction (%)) として算出した。また、原則として、ヨーロッパ薬局方ではツインインピンジャー (Copley社製, UK) を用いる場合、空気の吸引流量として60L/min、即ち1L/secで吸引することが規定されているので、下記の本実施例及び比較例もこれに従った。

### 【0046】

#### 実施例 1-4

限外濾過膜 (ウルトラフリー 15、Millipore製) を用いて、インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 原液 (力価:  $1 \times 10^7 \text{IU/ml}$ ) を脱塩した。得られた脱塩IFN- $\gamma$  を10万IUと下表1に示す量の各種担体を注射用蒸留水に溶解して全量を0.5mlに調

製し、これを容器（胴径φ18mm）に入れ、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4, LEYBOLD社製）を用いて凍結乾燥した（実施例1—4及び比較例1及び2）。

#### 【0047】

得られた非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について、崩壊指数を算出した。

#### 【0048】

また、該凍結乾燥組成物の有効粒子割合を算出して肺への送達効率を評価するために、乾燥粉末吸入デバイスを用いて容器に充填された凍結乾燥ケーキに空気速度約35m/sec及び空気流量約40ml/secで生じる空気衝撃を与えて、粉碎された微粒子状の凍結乾燥物をツインインピンジャー（Copley社製, UK）に直接排出した。その後、Stage 1とStage2の溶媒をそれぞれ回収して、Bioassay法により、Stage 1とStage 2の各溶媒中のIFN- $\gamma$ を定量した。得られたStage2中のIFN- $\gamma$ 量を噴射されたIFN- $\gamma$ の総量（Stage1+Stage2）で割った値を有効粒子割合（Fine Particle Fraction）として算出した。

#### 【0049】

更に、得られた凍結乾燥組成物のIFN- $\gamma$ の安定性を評価するために、凍結乾燥前のIFN- $\gamma$ 活性（100%）に対する凍結乾燥直後のIFN- $\gamma$ の残存活性（以下、凍結乾燥後残存活性という。）、及び凍結乾燥直後のIFN- $\gamma$ 活性（100%）に対する70℃で2週間保存した後のIFN- $\gamma$ の残存活性（以下、高温保存後残存活性という。）をBioassay法により測定した。

#### 【0050】

各凍結乾燥組成物（実施例1—4及び比較例1及び2）の崩壊指数、有効粒子割合（%）、凍結乾燥後残存活性（%）及び高温保存後残存活性（%）を併せて表1に示す。

#### 【0051】

【表 1】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2
IFN- $\gamma$	10 万 IU	10 万 IU	10 万 IU	10 万 IU	10 万 IU	10 万 IU
フェニアラニン	1mg	1mg	1mg	1mg	1mg	—
塩酸アルギニン	0.2mg	0.5mg	1.2mg	1.5mg	—	—
プルラン	—	—	—	—	—	2mg
崩壊指数	0.269	0.251	0.235	0.247	0.232	0.001
有効粒子割合	59%	55%	48%	50%	77%	0%
凍結乾燥後 残存活性	70%	77%	100%	98%	56%	— <sup>#1</sup>
高温保存後 残存活性	100%	100%	100%	97%	21%	— <sup>#1</sup>

# 1 比較例 2 の凍結乾燥後残存活性及び高温保存後残存活性については未測定。

## 【0052】

実施例 1—4 及び比較例 1 の凍結乾燥組成物はいずれも凍結乾燥後は、非粉末状のケーキ状塊（凍結乾燥ケーキ）であった。表 1 に示すように、実施例 1—4 及び比較例 1 の凍結乾燥組成物は、空気速度約 35 m/sec 及び空気流量約 40 ml/sec で生じる空気衝撃により、容器内で容易に微粒子化され、良好な有効粒子割合が得られた。よって、実施例 1—4 及び比較例 1 の凍結乾燥組成物は、経肺投与に適した粉末製剤に調製可能であることが明らかとなった。一方、担体としてプルランを配合した比較例 2 の凍結乾燥組成物は、上記空気衝撃により、崩壊せず、微粒子化することはできなかった。

## 【0053】

また、実施例 1—4 の凍結乾燥組成物は、塩基性アミノ酸を配合していない比較例 1 の凍結乾燥組成物に比して、凍結乾燥処理によって IFN- $\gamma$  の活性が高い割合で保持されていることが確認された。更に、親水性アミノ酸を配合していない比較例 1 の凍結乾燥組成物は、極めて過酷な温度（70℃）条件下では IFN- $\gamma$  が失活するのに対して、疎水性アミノ酸及び親水性アミノ酸を配合した実施例 1—4 の凍結乾燥組成物ではかかる温度条件下でも IFN- $\gamma$  の活性が高い割合で保持され

ていることが分かった。

#### 【0054】

##### 実施例 5-11

限外濾過膜（ウルトラフリー 15、Millipore製）を用いて、インターフェロ $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）原液（力価： $1 \times 10^7$  IU/ml）を脱塩した。得られた脱塩IFN- $\gamma$ を10万IU又は100万IUと下表2に示す量の各種担体を注射用蒸留水に溶解して全量を0.5mlに調製し、これを容器（胴径 $\phi$ 18mm）に入れ、棚状凍結乾燥機（LYOVAC GT-4, LEYBOLD社製）を用いて凍結乾燥した（実施例 5-11）。

#### 【0055】

得られた非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について、崩壊指数を算出した。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）について、崩壊指数を算出した。

#### 【0056】

また、得られた実施例 5-11 の非粉末状の凍結乾燥組成物（凍結乾燥ケーキ）を含有する容器を空気噴射流路の孔径を $\phi$ 1.2mm、排出流路の孔径を $\phi$ 1.8mmに設計した噴射型の乾燥粉末吸入デバイス（空気量約20mlを供給できるベロ一体を有する。）に装着した。このデバイスを人工肺モデルであるエアロブリーダーを装着したエアロサイザー（Amherst Process Instrument, Inc社製, USA）に取り付け、空気量約20mLを吸入デバイスから容器に導入することにより、上記凍結乾燥ケーキに空気速度約35m/sec及び空気流量約40ml/secで生じる空気衝撃を与えた。これによって、噴射型の乾燥粉末吸入デバイスの空気噴射流路3から空気が容器1内に導入され、その空気衝撃で、容器内の非粉末状の凍結乾燥組成物が微粒子化されるのが観察された。この微粒子の粒度分布を上記のエアロブリーダー（測定条件、Breath Rate: 60L/min, Breath Volume: 1L, アクセラレーション: 19）を装着したエアロサイザーを用いて測定した。そして該粒度分布から各凍結乾燥組成物の空気力学平均粒子径（ $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ ）を算出した。

#### 【0057】

更に、実施例 1-4 と同様の方法で、有効粒子割合（%）、凍結乾燥後残存活性（%）及び高温保存後残存活性（%）を評価した。

## 【0058】

得られた実施例5-11の凍結乾燥組成物は、いずれも凍結乾燥後は非粉末状のケーキ状塊（凍結乾燥ケーキ）であった。また、表2に示すように、実施例5-11の凍結乾燥組成物は、いずれも0.15以上の崩壊指数を備えており、空気速度約35m/sec及び空気流量約40ml/secで生じる空気衝撃により、容器内で容易に微粒子化され、空気力学平均粒子径が5ミクロン以下の微粒子となり、経肺投与に適した微粒子状の粉末製剤となった。また、いずれの凍結乾燥組成物においても良好な有効粒子割合が得られた。更に、実施例5-11の凍結乾燥組成物は、凍結乾燥後残存活性及び高温保存後残存活性が高く、該組成物の調製時及び高温保存条件下において、IFN- $\gamma$ の活性が高い割合で保持されることが確認された。

## 【0059】

【表2】

	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
IFN- $\gamma$	10万IU	10万IU	10万IU	100万IU	100万IU	100万IU	100万IU
フェニアラニン	1.2mg	1.2mg	1.2mg	1mg	1mg	1mg	—
ロイシン	0.3mg	—	—	0.3mg	—	—	—
バリン	—	0.3mg	—	—	0.3mg	—	0.8mg
イソロイシン	—	—	0.3mg	—	—	0.3mg	—
塩酸アルギニン	0.2mg	0.2mg	0.2mg	0.2mg	0.2mg	0.2mg	0.2mg
崩壊指数	0.191	0.190	0.181	0.316	0.293	0.281	0.150
空気力学的 平均粒子径 ( $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ , MMDA)	1.537 $\pm 1.438$	1.698 $\pm 1.542$	1.874 $\pm 1.842$	1.278 $\pm 1.386$	1.387 $\pm 1.591$	1.964 $\pm 1.673$	1.597 $\pm 1.625$
有効粒子 割合	67%	64%	67%	85%	82%	78%	70%
凍結乾燥後 残存活性	83%	80%	84%	100%	92%	97%	80%
高温保存後 残存活性	93%	95%	98%	93%	98%	78%	87%

## 【0060】

## 参考試験例1

凍結乾燥組成物に含まれる塩類が該組成物の空気衝撃による微粒子化に及ぼす

影響を調べるために、下記の試験を行った。

### 【0061】

表3に示す量のインターフェロン- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )、各種アミノ酸及びクエン酸塩(クエン酸及びクエン酸ナトリウム)を注射蒸留水に溶解して全量を0.5mlに調製し、これを容器(胴径 $\phi$ 18mm)に入れ、棚状凍結乾燥機(LYOVAC GT-4, LEYBOLD社製)を用いて凍結乾燥した(参考例1-5)。得られた非粉末状の凍結乾燥組成物(凍結乾燥ケーキ)について、実施例1-4と同様の方法で、崩壊指数及び有効粒子割合(%)を評価した。

### 【0062】

得られた結果を表3に併せて示す。表3から明らかなように、凍結乾燥組成物中のクエン酸塩の含有割合が低い程、崩壊指数が大きくなることが明らかとなった。また、凍結乾燥組成物中のクエン酸塩の含有割合が低い程、優れた有効粒子割合が得られることが確認された。

### 【0063】

【表3】

	参考例1	参考例2	参考例3	参考例4	参考例5
IFN- $\alpha$	1000 万 IU	1000 万 IU	1000 万 IU	1000 万 IU	1000 万 IU
ロシシ	1.8mg	1.8mg	1.8mg	1.8mg	1.8mg
パリン	1.2mg	1.2mg	1.2mg	1.2mg	1.2mg
クエン酸塩	—	0.06mg	0.12mg	0.24mg	0.49mg
崩壊指数	0.237	0.245	0.218	0.207	0.198
有効粒子割合	74%	66%	65%	63%	53%

### 【0064】

#### 参考試験例2

凍結乾燥組成物に含まれる塩類が該組成物の空気衝撃による微粒子化に及ぼす影響を調べるために、下記の試験を行った。

### 【0065】

表4に示す量のインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、各種アミノ酸及びリン酸塩(リン酸二水素ナトリウム二水和物及びリン酸二水素ナトリウム)を注射蒸留水に溶解して全量を0.5mlに調製し、これを容器(胴径 $\phi$ 18mm)に充填し、棚状凍

結乾燥機 (LYOVAC GT-4, LEYBOLD社製) を用いて凍結乾燥した (参考例 6-8)。  
得られた非粉末状の凍結乾燥組成物 (凍結乾燥ケーキ) について、実施例 1-4 と同様の方法で、崩壊指数及び有効粒子割合 (%) を評価した。

#### 【0066】

得られた結果を表 4 に併せて示す。表 4 から明らかなように、凍結乾燥組成物中のリン酸塩の含有割合が低い程、崩壊指数が大きく、有効粒子割合が高くなることが分かった。

#### 【0067】

【表 4】

	参考例 6	参考例 7	参考例 8
IFN- $\gamma$	100 万 IU	100 万 IU	100 万 IU
ロイシ	1.5mg	1.5mg	1.5mg
パリン	1mg	1mg	1mg
リン酸塩	—	0.05mg	0.5mg
崩壊指数	0.185	0.196	0.168
有効粒子割合	59%	55%	44%

#### 【0068】

参考試験例 1 及び 2 の結果から、非粉末状の凍結乾燥組成物に含まれる塩類が該組成物の空気衝撃による微粒子化を阻害していることが明らかとなり、非粉末状の凍結乾燥組成物中に塩類の含有割合が低い程、崩壊指数が大きく、有効粒子割合が高くなることが確認された。即ち、空気衝撃によって優れた有効粒子割合の微粒子を調製可能な非粉末状の凍結乾燥組成物を得るには、凍結乾燥に供する溶液中の塩類濃度を低くするとよいことが分かった。

#### 【0069】

##### 【発明の効果】

本発明の経肺用凍結乾燥組成物は、容器内で、少なくとも 1m/sec の空気速度及び少なくとも 17ml/sec の空気流量を有する空気の衝撃によって、平均粒子径が 10 ミクロン以下または有効粒子割合が 10 % 以上の微粒子粉末に調製できる。故に、使用者が使用時 (特に吸引時) に簡便な手段で該経肺用凍結乾燥組成物

を、容器内で経肺投与に適した微粒子状態に調製することができる。

#### 【0070】

尚、本発明の経肺用凍結乾燥組成物によれば、有効粒子割合 (Fine Particle Fraction) は少なくとも 10% 以上であり、さらに 20% 以上、25% 以上、30% 以上、並びに 35% 以上に高めることが可能である。米国特許公報第 6153224 号によると、従来のドライパウダー吸入装置の多くは、肺下部に付着する有効成分 (粒子) が吸入される有効成分の 10% 程度に過ぎないことが記載されている。また、特開 2001-151673 号公報においても、一般的な吸入用粉末製剤の肺への薬物の到達量 (肺到達率) は、該製剤から排出される薬物の 10% 程度であることが記載されている。ゆえに、本発明に用いている経肺投与用凍結乾燥組成物は、従来の吸入用粉末製剤よりも高い有効粒子割合 (Fine Particle Fraction) を達成することができる点で有用な経肺用組成物であるといえる。

#### 【0071】

また、本発明の経肺用凍結乾燥組成物は、ケーキ状の形態であるため、調製に際して、取り扱いが困難な微粒子粉末を容器に小分けする必要がない。故に、本発明の経肺用凍結乾燥組成物は、微粒子粉末状の経肺用組成物に比して、高い収率で調製することが可能であり、更に微粒子粉末を容器に小分けする際の夾雑物の混入を回避することもできる。

#### 【0072】

更に、本発明の経肺用凍結乾燥組成物は IFN- $\gamma$  を安定に保持できるため、調製時の凍結乾燥処理や長期間の保存に供しても、IFN- $\gamma$  の活性を高い割合で維持することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、インターフェロナー $\gamma$ を安定に保持し、使用時に容器内で微粒子粉末に調製可能な経肺投与用のインターフェロナー $\gamma$ 含有組成物を提供することである。

【解決手段】 下記(i)～(iv)の特性を有する経肺投与用の凍結乾燥組成物：(i)疎水性安定化剤、親水性安定化剤、及びインターフェロナー $\gamma$ を含有する、(ii)非粉末のケーキ状形態を有する、(iii)崩壊指数が0.015以上である、及び(iv)少なくとも1m/secの空気速度及び少なくとも17ml/secの空気流量を有する空気の衝撃を受けることによって、平均粒子径が10ミクロン以下または有効粒子割合が10%以上の微粒子になる。

【選択図】 なし。

特願 2002-363026

出願人履歴情報

識別番号

[000206956]

1. 変更新月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

氏名

大塚製薬株式会社